



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

| | | |
|--|-----------|---|
| (51) Classification internationale des brevets 7 : A61K 9/20 | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 00/57856 (43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00) |
|--|-----------|---|

| | |
|---|--|
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00803</p> <p>(22) Date de dépôt international: 30 mars 2000 (30.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/04033 31 mars 1999 (31.03.99) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GOUTAY, Eric [FR/FR]; 36, Les Côteaux de Marrast, F-31650 Lauzerville (FR). LACHAMP, Laurence [FR/FR]; 21, rue des Lauriers, F-31650 St Orens de Gameville (FR). FRANCES, Jacques [FR/FR]; 12, rue Sainte Lucie, F-31300 Toulouse (FR). BOUGARET, Joël [FR/FR]; Rue de la Mairie, F-31570 Lanta (FR). PAILLARD, Bruno [FR/FR]; 19, rue des Magnolias, F-31650 St Orens de Gameville (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p> | <p>(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, ZA, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</i></p> |
|---|--|

(54) Title: FAST-DISSOLVING ISOTROPIC EXPANDED MICROPOROUS COMPOSITION OR STRUCTURE FOR PHARMACEUTICAL, VETERINARY, DIETETIC, FOOD OR COSMETIC AND USE AND METHOD FOR OBTAINING SAME

(54) Titre: COMPOSITION OU STRUCTURE MICROPOREUSE EXPANSEE ISOTROPE A DISSOLUTION RAPIDE A USAGE PHARMACEUTIQUE, VETERINAIRE, DIETETIQUE, ALIMENTAIRE OU COSMETIQUE ET SON PROCEDE D'OBTENTION

(57) Abstract

The invention concerns a composition for pharmaceutical, veterinary, food, dietetic or cosmetic use, comprising 1 wt. % to 50 wt. % of one or several active principle(s), 50 wt. % to 90 wt. % of a carrier comprising one or several polymer(s), optionally one or several diluent(s) and optionally one or several additive(s), in particular flavouring or colouring additives. Said composition is characterised in that it has a fast-dissolving isotropic microporous expanded structure and the polymers are selected from the group consisting of polymers of plant origin, optionally combined with polymers of animal origin or synthetic polymers, and said carrier is such that the binding polymer(s) are present in the composition in a proportion not less than 1 % (p/p) and more particularly ranging between 6 % and 98 % (p/p). With respect to the polymer(s), it is a polysaccharide of plant origin, optionally modified by chemical or enzymatic process or obtained by chemical or enzymatic hydrolysis which is being particularly referred to.

(57) Abrégé

La présente invention concerne une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, comprenant 1 % à 50 % en poids d'un ou plusieurs principe(s) actif(s), 50 % à 99 % en poids d'un support comprenant un ou plusieurs polymères, éventuellement un ou plusieurs diluant(s) et éventuellement un ou plusieurs additif(s), notamment arôme ou colorant, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle présente une structure expansée microporeuse isotrope à dissolution rapide et les polymères étant choisis dans le groupe constitué par les polymères d'origine végétale, éventuellement en combinaison avec les polymères d'origine animale ou les polymères de synthèse, et ledit support étant tel que le ou les polymère(s) liants sont présents dans la composition dans une proportion supérieure ou égale à 1 % (p/p) et plus particulièrement comprise entre 6 % et 98 % (p/p). Parmi le ou les polymère(s) on entend notamment un polysaccharide d'origine végétale, éventuellement modifié chimiquement ou enzymatiquement ou obtenu par hydrolyse chimique ou enzymatique.

BEST AVAILABLE COPY

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--------------------------|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lituanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | | de Macédoine | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | ML | Mali | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MN | Mongolie | UA | Ukraine |
| BR | B Brésil | IL | Israël | MR | Mauritanie | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MW | Malawi | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | MX | Mexique | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NE | Niger | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NL | Pays-Bas | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NO | Norvège | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | NZ | Nouvelle-Zélande | | |
| CM | Cameroun | | | PL | Pologne | | |
| CN | Chine | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CU | Cuba | KZ | Kazakstan | RO | Roumanie | | |
| CZ | République tchèque | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| DE | Allemagne | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DK | Danemark | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| EE | Estonie | LR | Libéria | SG | Singapour | | |

**COMPOSITION OU STRUCTURE MICROPOREUSE EXPANSEE
ISOTROPE A DISSOLUTION RAPIDE A USAGE PHARMACEUTIQUE,
VETERINAIRE, DIETETIQUE, ALIMENTAIRE OU COSMETIQUE ET
SON PROCEDE D'OBTENTION.**

5 L'invention concerne de nouvelles compositions microporeuses homogènes à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique à délitement rapide, voire instantané, destinées à la voie orale ou à être appliquées au contact de muqueuses et leur procédé d'obtention.

10 Les compositions solides à délitement rapide ou instantané pour la voie orale ont depuis très longtemps intéressé le formulateur mais également le praticien et le patient qui trouvèrent auprès de ces dernières, des caractéristiques intéressantes en terme d'observance. Concernant les sujets très jeunes ou âgés chez qui la déglutition des formes solides posent problème, les compositions telles que
15 être prises soit dans un verre d'eau ou soit directement sous la langue ou elles se délitent instantanément.

De part ces caractéristiques, les compositions faisant l'objet de l'invention représentent la solution idéale pour un traitement ambulatoire.

20 De plus, elles répondent favorablement à l'association inconsciente faite par le patient entre rapidité de dissolution ou de délitement de la composition et rapidité d'action de la molécule, notamment pour les antalgiques, les antinauséeux, les anti-ulcéreux, les antiasthmatiques et les anti-angineux. Cette association inconsciente pouvant dans quelques cas améliorer l'efficacité de la molécule.

25 On entend par forme à délitement rapide des formes galéniques dont le délitement reste inférieur à 15 minutes en accord avec la monographie comprimés (Compressi) de la pharmacopée française ou européenne.

30 Dans le domaine de la pharmacie plusieurs formulations à délitement rapide sont déjà utilisées. Les comprimés ou granulés effervescents permettent le délitement en moins de 5 minutes par la mise en solution ou la dispersion rapide de la molécule grâce à un dégagement de gaz carbonique contrôlé et obtenu à partir d'une réaction chimique acide - base.

Cette technologie, très utilisée aujourd'hui et décrite dans de nombreux brevets (EP 673 644 ; EP 369 228 ; FR 2 552 308), reste maîtrisée au niveau industriel par peu de sociétés. En effet, cette technique nécessite un savoir-faire important dans la conduite de l'étape de granulation humide, mais également un
5 environnement à humidité contrôlée très coûteux à entretenir.

De plus, la taille et l'effervescence importantes de la forme, ne permettent pas d'utiliser ces comprimés effervescents conventionnels, dans la cavité buccale ou en l'absence d'eau.

Ce problème a été résolu dans les nouvelles formulations appelées micro-
10 effervescentes qui ont fait l'objet du brevet américain récent US 5 178 878.

Les comprimés ou granulés hydrodispersibles constituent des formes à délitement rapide dont la propriété repose essentiellement sur l'emploi de composés appelés superdélitants. Au contact de l'eau, ces derniers produisent, par leur pouvoir gonflant très important, « l'explosion » de la masse comprimée ou granulaire.

15 De nombreux brevets décrivent ce type de formes galéniques (FR 95/00947, EP 0 347 767, EP 0 716 852 et EP 0 361 354) et la grande majorité utilise les composés suivants : glycolate d'amidon, cellulose microcristalline, carboxyméthylcellulose et polyvinylpyrrolidone réticulées.

Quelques auteurs emploient des délitants moins communs tels que les
20 argiles type smectite ou actapulgite (WO 92/13527), ou les gommes et plus particulièrement la gomme guar (EP 0 273 005).

Comme pour les comprimés effervescents, ces formes sont très difficilement utilisables sans eau et donc mal adaptées à une utilisation buccale ou sublinguale ambulatoire. Il est également nécessaire, dans de très nombreux cas, d'augmenter le
25 volume et ainsi le poids du comprimé afin d'avoir une surface spécifique compatible avec un délitement rapide.

La formulation de ce type de comprimés qui peut paraître simple à première vue, est en fait assez complexe et repose sur un compromis entre la dureté et le délitement qu'il faut optimiser au mieux, en fonction de la nature physico-chimique
30 et du taux de principe actif.

Dernièrement, le brevet EP 764 019 décrit la mise au point à partir de sucres amorphisés par filage, des formes à délitement rapide par un procédé minimisant la phase de compression (compaction par compressodoseur). Compte tenu de la faible dureté des compacts, la société détentrice de cette nouvelle forme, a dû résoudre l'étape de mise en conditionnement (type blister) par l'adaptation de procédés peu compatibles avec des cadences industrielles.

De plus, les technologies comprimés effervescents et hydrodispersibles reposent sur des procédés discontinus incluant une phase de compression d'un ou de mélange(s) pulvérulent(s).

10 Cela entraîne nécessairement une faible cadence de production par rapport à un procédé en continu et, par conséquent, une augmentation du prix de revient.

Parallèlement, aux deux formes de comprimés précédentes, il existe dans le domaine de la pharmacie des formes unitaires solides fabriquées par lyophilisation appelées lyophilisats oraux.

15 Cette technologie de lyophilisation est connue depuis des années (FR 2 403 078) et utilisée pour conserver et administrer les molécules sensibles au plan physico-chimique.

Cette technologie lourde et coûteuse dont la durée de lyophilisation au niveau industriel est proche de 24 heures, dont la consommation énergétique est élevée (5 kW/h par kg d'eau) ne permet par opposition à la présente invention, d'être appliquée pour des raisons économiques à tous les produits.

Cependant, par l'emploi d'excipients judicieusement choisis, la lyophilisation permet d'aboutir à des formes présentant des délitements rapides soit au contact d'un volume convenable d'eau ou après mise au contact de la salive.

25 De nombreux documents récents décrivent ce type de formes galéniques (GB 2 111 423, US 5 039 540, US 5 120 549, WO 94 14422 et EP 651 997, EP 399 902).

Avantageusement, ces lyophilisats sont adaptés à une utilisation buccale et sublinguale ambulatoire. En revanche, lors de la mise au contact de la muqueuse buccale, les poudres solides utilisées dans la formulation confèrent une désagréable sensation granuleuse nettement perceptible. De plus, quelles que soient les formes à délitement rapide utilisées, leur mode de préparation délicat et peu flexible ne permet pas d'adapter la vitesse de délitement selon la nécessité d'utilisation.

L'objet de la présente invention est de proposer de nouvelles compositions et leur procédé d'obtention tel que décrit ci-après et illustré dans les exemples, permettant d'obtenir des temps de délitement égaux, voire inférieurs aux lyophilisats oraux. Comme ces derniers, la nouvelle forme pourra être dissoute, soit
5 avec un volume d'eau adapté, soit directement dans la bouche ou au contact des muqueuses.

En revanche, les compositions selon l'invention grâce à leur formulation et leur procédé d'obtention en continu comportant une phase de mélange des composants, d'extrusion ou injection de la composition pâteuse dans un blister, puis
10 une phase de séchage-formage (ou mise en forme) micro-ondes sous vide en continu, présentent une texture totalement différente où les particules solides solubilisées à un moment du procédé, ne sont plus perceptibles lors de la mise au contact de la muqueuse buccale. De plus, le procédé d'obtention en continu au niveau pilote ou industriel permet par son adaptabilité (temps fonction du volume)
15 et sa moindre consommation énergétique d'être beaucoup moins onéreux que le procédé de lyophilisation

La composition selon l'invention à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique et à dissolution rapide en milieu aqueux ou au contact des muqueuses comprend 1 % à 50 % en poids d'un ou plusieurs principe(s)
20 actif(s), 50 % à 99 % en poids d'un support comprenant un ou plusieurs polymères, éventuellement un ou plusieurs diluant(s) et éventuellement un ou plusieurs additif(s), notamment arôme ou colorant, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle présente une structure expansée microporeuse isotrope à dissolution rapide et les polymères étant choisis dans le groupe constitué par les polymères d'origine
25 végétale, éventuellement en combinaison avec les polymères d'origine animale ou les polymères de synthèse, et ledit support étant tel que le ou les polymère(s) liants sont présents dans la composition dans une proportion supérieure ou égale à 1% (p/p) et plus particulièrement comprise entre 6 % et 98 % (p/p).

La composition présente une structure poreuse, notamment une masse
30 volumique inférieure à 0.9 g/cm^3 .

Un test de délitement approprié car illustrant le comportement en délitement des compositions consiste à placer la composition dans un bécher contenant 100 ml d'eau dont la température est comprise entre 15 et 25 °C. Le temps nécessaire pour que la totalité de la forme soit dissoute est noté.

- 5 D'autres part, la méthode USPXXIII appareil n° 2 dit appareil à palettes employant comme milieu de dissolution de l'eau distillée à 37 °C et une vitesse de rotation des palettes de 50 RPM a été utilisée comme test de dissolution in vitro.

Dans le cas de forme dite expansée, le taux d'expansion se réfère au rapport de volume des compositions après séchage-formage (ou mise en forme) par
10 rapport au volume avant séchage.

Ce changement de volume s'accompagnant aussi d'une variation de la masse volumique.

- Cette nouvelle forme pharmaceutique, vétérinaire, diététique, alimentaire ou cosmétique dont l'expansion, homogène et contrôlée du polymère grâce aux
15 conditions opératoires de la phase de séchage-formage (ou mise en forme) micro-ondes sous vide permet d'obtenir une structure poreuse isotrope conférant alors une vitesse de délitement dans l'eau ou la cavité buccale ou au contact des muqueuses, pouvant aller de quelques secondes à plusieurs minutes selon la nécessité d'utilisation.

- 20 L'originalité de cette invention repose également sur le choix du ou des polymères, du ou des diluants utilisés pour la constitution du réseau matriciel de la forme mais également sur le procédé d'obtention qui permet d'obtenir en continu dans un temps inférieur à 1 heure préférentiellement inférieur à 30 minutes des formes dont on peut moduler la porosité et la forme durant la phase de séchage-
25 formage (ou mise en forme) par micro-ondes sous vides en continu.

Parmi les principes actifs convenant pour réaliser la composition selon l'invention, on cite à titre indicatif et non limitatif les principes actifs choisis dans le groupe constitué par les médicaments ou les additifs alimentaires.

- Les principes actifs utilisés présentent une solubilité très différente tels que
30 le Milnacipran (solubilité aqueuse égale à 800 g/l), le piroxicam et la dompéridone (solubilité aqueuse inférieure à 100 mg/l) ou le phloroglucinol (solubilité aqueuse voisine de 30 g/l).

On cite également à titre non limitatif, comme analgésiques anti-migraineux, les dérivés de l'ergot de seigle (ergotamine, dihydroergotamine, méthysergide) ou les antagonistes de la sérotonine (cyproheptadine, pizotifène, oxétérone). Comme analgésiques antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires dérivés des arylcarboxyliques
5 on cite l'acide salicylique, l'acide acétylsalicylique, l'acide méfénamique. Comme analgésique antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires dérivés des acides arylalcanoïques, on cite le diclofenac, l'indométacine et comme dérivés analgésiques antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires des acides énoliques, on cite la phénylbutazone et le ténoxicaïne. Comme anesthésiques locaux, on cite la
10 lidocaïne et la tétracaïne. Comme anti-angineux on cite l'isosorbide 5-mononitrate, la molsidomine. Comme antispasmodiques anti-cholinergiques, on cite la métoclopramide, le lopéramide, la mébévérine, la papavérine, la trimébutine. Comme anti-sécrétoires, on cite la cimétidine, la ranitidine. Comme myorelaxants, on cite le diazépam, le progabide, le dantrolène, le méphénésine, le baclofène, les
15 antiulcéreux (au sens large), les antihypertenseurs, les inhibiteurs enzyme de conversion, les antagonistes angiotensine II, les antagonistes du calcium β -bloquants, les vasodilatateurs périphériques centraux, les vasodilatateurs coronariens, les antiarthmiques, les antiagrégants plaquettaires, les antibiotiques, les corticoïdes oraux, les antimigraineux, les antipsychotiques, les hypnotiques, les
20 sédatifs et les antinauséeux.

Le polymère selon l'invention, doit répondre à deux conditions souvent contradictoires, à savoir d'une part son caractère liant lui permettant d'être extrudé ou injecté puis mis en forme et, d'autre part sa capacité de délitement instantané après avoir été soumis au procédé de séchage-formage (ou mise en forme).

25 Les propriétés physico-chimiques, la concentration particulière peu élevée pour des formes à délitement rapide du ou des polymères matriciels ainsi que les conditions de séchage-formage (ou mise en forme) sont des critères importants car ils influencent fortement la porosité et la mise en forme par expansion de la forme et donc la vitesse de délitement, imposant donc un choix rigoureux de ces
30 polymères au plan de la structure chimique et de la masse moléculaire mais également, un contrôle précis des paramètres de vides et d'énergie thermique utilisés, pour la mise en œuvre de l'invention.

En effet, certains polymères, par leur caractère hydrophobe trop accentué, ne pourront convenir car quelle que soit leur masse moléculaire, ils ne pourront être dispersés et formulés en milieu aqueux dans une gamme de viscosité permettant leur répartition par injection ou extrusion. D'autres polymères hydrophiles de poids
5 moléculaire trop élevé ou trop sensible à une élévation de température ne permettent pas non plus d'atteindre l'objectif selon l'invention.

A l'inverse le mauvais contrôle des conditions opératoires de séchage-formage (ou mise en forme) (vide, énergie thermique, durée) conduit selon la formulation à des formes non poreuses ou de porosité hétérogène ou à des structures
10 trop expansées incompatibles avec l'utilisation selon l'invention.

Ces critères varieront selon le type de polymères ou l'association de polymères choisis.

Néanmoins, on a constaté en général que le polymère hydrophile devait se trouver dans un intervalle de masse moléculaire moyenne entre environ 1000 et
15 2 000 000 Da étant entendu que pour chaque polymère un sous-intervalle de masse moléculaire pourra être aisément déterminé par l'homme du métier, notamment par les tests de délitement indiqués ci-dessus.

Parmi ces polymères, on cite notamment les polysaccharides d'origine végétale obtenus par hydrolyse chimique ou enzymatique à partir des amidons
20 natifs. Parmi les polysaccharides d'origine végétale obtenus par hydrolyse chimique ou enzymatique à partir de l'amidon natif, on cite notamment ceux qui répondent à la définition de maltodextrine ou de sirop de glucose. De préférence, le polymère d'origine végétale de type polysaccharide obtenu par hydrolyse chimique ou enzymatique est choisi parmi les maltodextrines ou sirops de glucose de degrés
25 dextrose équivalent (DE) compris entre 3 et 50 et préférentiellement entre 6 et 34 ou leurs mélanges.

On cite également les polysaccharides d'origine végétale modifiés chimiquement. Par amidon modifié chimiquement, on entend le glycolate sodique d'amidon. Parmi les polymères hydrophiles on citera également les polymères
30 chimiquement modifiés issus de la cellulose, les alkylcelluloses tels que l'hydroxypropyl cellulose (HPC), l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), l'hydroxyethylcellulose, la carboxyméthylcellulose sodique (CMCNa) basse ou moyenne viscosité.

On cite aussi les polymères de type gomme. Comme polymère de type gomme, on cite le guar, la gomme arabique, la gomme xanthane, la pectine et les alginates ou leurs mélanges.

Parmi les polymères de synthèse, on cite les polyéthylène glycols (PEG), la
5 polyvinylpyrrolidone (PVP).

Parmi les polymères d'origine animale, on cite les protéines telles que la gélatine, le collagène, les caséinates sodiques, l'acide chondroïtique sulfate et leurs hydrolysats, les chitosans et leurs dérivés d'hydrolyse solubles ou leurs mélanges.

Les mélanges de ces différents polymères dans les proportions appropriées
10 sont également envisagés. En effet, par exemple dans le cas d'un mélange maltodextrine/PVP, il y a formation de structures microporeuses très solubles.

De préférence, le ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un pourcentage compatible avec une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s, de préférence entre 100 et 50 000 mPa.s.

15 Parmi les diluants on cite le mannitol, le saccharose, le lactose, le fructose, le sorbitol, le xylitol, le maltitol et le phosphate dicalcique dihydraté.

La composition selon l'invention peut comprendre jusqu'à 10 % d'additifs. Ces additifs sont notamment choisis dans le groupe constitué par les plastifiants, les arômes, les colorants, les opacifiants.

20 De préférence, la composition à usage pharmaceutique ou alimentaire selon l'invention présente un temps de délitement compris entre 1 seconde et 10 minutes, de préférence inférieur à 1 minute, avantageusement inférieur à 30 secondes, lors de la prise par le patient que ce soit en présence d'un volume adapté d'eau ou au contact direct de la muqueuse buccale ou toute autre muqueuse sur laquelle est
25 appliquée la forme expansée microporeuse.

On peut également selon une variante avantageuse caractériser la composition par sa masse volumique, de préférence comprise entre 0,1 et 0,9 g/cm³, avantageusement entre 0,2 et 0,7 g/cm³.

En outre, la composition selon l'invention est telle que le ou les principe(s)
30 actif(s) dans la matrice microporeuse ou poreuse expansée sont à l'état dissous, dispersé(s) ou sous formes pelliculées.

Selon un mode de réalisation avantageux le conditionnement final est du polypropylène ou du polytétrafluoroéthylène (Téflon®).

L'invention concerne également un procédé de préparation des compositions selon l'invention comprenant le mélange du principe actif, des diluants et polymères et des additifs puis l'extrusion, ou l'injection directe dans un moule ou blister selon la viscosité de la formulation, ce moule ou blister et le procédé de séchage permettent de donner la forme finale à la composition.

Cette composition dite compacte est soumise à un traitement diélectrique continu micro-ondes sous vide instantané, assurant à la fois et de façon optimale, le séchage de la forme et la création de porosité et la mise en forme (ou formage) tout en évitant d'atteindre des niveaux thermiques trop élevés pouvant induire une dégradation du principe actif.

La composition est ensuite récupérée et conditionnée de préférence dans le cadre d'un procédé en continu.

Selon un procédé général de mise en œuvre, le procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à délitement rapide l'invention est caractérisé en ce que l'on homogénéise une formulation pâteuse comprenant un ou plusieurs principes actifs, un ou plusieurs polymères, un ou plusieurs diluants et éventuellement un ou plusieurs additifs, on l'injecte dans un blister, puis en ce que l'on sèche-expanse et moule la forme par un procédé de type micro-ondes sous-vide, pour donner naissance à une structure microporeuse expansée isotrope, notamment de masse volumique inférieure à $0,9 \text{ g/cm}^3$.

De préférence le procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique ou alimentaire à délitement rapide est caractérisé en ce que le séchage-formage (ou mise en forme) et contrôle de la porosité se déroulent au cours d'une opération simultanée et est tel que le niveau de vide utilisé est compris de 30 à $700 \cdot 10^2 \text{ Pa}$ et préférentiellement compris entre 60 et $500 \cdot 10^2 \text{ Pa}$ (30 à 700 mbar et préférentiellement compris entre 60 et 500 mbar) pour donner naissance à une structure microporeuse expansée isotrope de forme régulière, notamment de masse volumique inférieure à $0,9 \text{ g/cm}^3$.

Avantageusement, le procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse à délitement rapide est caractérisé en ce que la formulation pâteuse obtenue par homogénéisation présente une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s, préférentiellement entre 100 et 50 000 mPa.s, puis injection ou extrusion de cette masse dans un blister qui peut être avantageusement le conditionnement final. De préférence, les températures pendant la phase de séchage et mise en forme sont comprises entre 25 °C et 80 °C évitant de ce fait la dégradation des principes actifs thermolabiles.

10 La durée de l'opération de séchage et mise en forme est avantageusement inférieure à 1 heure préférentiellement 30 minutes.

Selon la variation avantageuse, le blister est le conditionnement final de nature chimique de type polypropylène ou polytétrafluoroéthylène.

L'invention va maintenant être illustrée à titre non limitatif par les exemples
15 suivants:

Exemple n° 1

Un mélange (MD1) composé de 40 % d'eau, de 56 % de Maltodextrine de DE voisin de 19 et 4% d'arôme orange dont la viscosité est voisine de 600 mPa.s est réparti (environ 0,7 à 1 ml) dans des blisters polypropylène .
20

Ces échantillons sont introduits les uns après les autres, dans un four micro-ondes, relié à une pompe à vide et, soumis à différentes conditions opératoires.

Le procédé est ainsi conduit et contrôlé en continu par la maîtrise des niveaux énergétiques appliqués sur l'échantillon, de la température du produit et du
25 niveau de vide appliqués sur l'échantillon.

Condition opératoire a :

L'échantillon est injecté dans son blister polypropylène puis soumis à un niveau de vide de $20 \cdot 10^2$ Pa (20 mbar) et une puissance micro-ondes telle que
30 l'échantillon absorbe environ 11W au cours des 10 minutes du procédé.

Dans ces conditions expérimentales (1a), l'échantillon subit très rapidement une expansion non contrôlée et un séchage, conduisant à une forme macroporeuse expansée non isotrope qualifiée de soufflée comme illustré sur la photographie de la Figure 1 avec un facteur d'agrandissement de 4, incompatible avec une utilisation dans le domaine pharmaceutique ou alimentaire.

Condition opératoire b :

Un nouvel échantillon (0.7 ml) est injecté dans son blister polypropylène et est soumis pendant 15 minutes aux micro-ondes avec un niveau de pression de $60 \cdot 10^2$ Pa (60 mbar).

Dans ces conditions expérimentales (1b), l'échantillon absorbe entre 3 et 4 W et subit une expansion contrôlée et un séchage, conduisant à une forme expansée microporeuse isotrope de densité voisine de 0.22 et de volume voisin de 3 cm^3 , en accord avec l'objectif aux plans de la morphologie et du délitement. Un exemple des formes obtenues dans ces conditions sur la photographie en figure 2 (agrandissement de facteur 4).

En effet, les échantillons fabriqués selon ces conditions expérimentales présentent des délitements de 30 secondes dans un verre d'eau et de l'ordre d'une dizaine de seconde en bouche.

Condition opératoire c :

Un nouvel échantillon (1c) est injecté dans son blister polypropylène et est soumis pendant 20 minutes, à une exposition de puissance telle qu'il absorbe 2.5 W et un niveau de vide de $90 \cdot 10^2$ Pa (90 mbar).

Dans ces conditions expérimentales (1c), l'échantillon subit une expansion contrôlée et un séchage, conduisant à une forme expansée microporeuse isotrope de densité voisine de 0.22 en accord avec l'objectif aux plans de la morphologie et du délitement.

En effet les échantillons fabriqués selon ces conditions expérimentales présentent des délitements de 30 secondes dans un verre d'eau et de l'ordre d'une dizaine de secondes en bouche.

Condition opératoire d :

Un nouvel échantillon (1d) est injecté dans son blister polypropylène et est soumis pendant 15 minutes, à une exposition de puissance telle qu'il absorbe environ 3.5 W et un niveau de vide de 90.10^2 Pa (90 mbar) pendant 5 minutes puis
5 60.10^2 Pa (60 mbar) pendant 10 minutes.

Dans ces conditions expérimentales (1d), l'échantillon subit une expansion contrôlée et un séchage, conduisant à une forme expansée microporeuse isotrope de densité voisine de 0.2 en accord avec l'objectif aux plans de la morphologie et du délitement.

10 En effet les échantillons fabriqués selon ces conditions expérimentales présentent des délitements de 35 secondes dans 100 ml d'eau et de l'ordre d'une dizaine de seconde en bouche.

Cet exemple illustre parfaitement l'invention au plan de son procédé en ce sens qu'une même formule de base, soumise à différentes conditions de séchage
15 micro-ondes sous vide aboutie à des formes expansées microporeuses isotropes à dissolution rapide de porosité et régularité dimensionnelle totalement différentes et maîtrisables.

En effet, le procédé de séchage selon l'invention permet de façon surprenante par un choix et un suivi judicieux des conditions opératoires niveau de
20 vide et température du produit de gérer le séchage, la création de porosité et la mise en forme du produit fini.

Dans les exemples présentés la source d'énergie diélectrique est le micro-ondes mais pour des raisons de compatibilité (dégradabilité, réactivité diélectrique) à la formulation ou de nécessités industrielles (rapidité du procédé ou choix
25 technologiques), ce mode d'apport énergétique peut être éventuellement et avantageusement remplacé par les hautes fréquences.

Exemples n° 2

Exemple 2a : Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 490 mg
30 de maltodextrine (DE 19), 10 mg d'arôme orange et 100 mg de phloroglucinol dihydraté est obtenu après avoir soumis un mélange pâteux de viscosité voisine de 3000 mPa.s aux conditions expérimentales préalablement décrites (1b).

La forme expansée microporeuse isotrope obtenue de densité voisine de 0.21 et de volume 2.80 cm³ présente des caractéristiques de délitement et de forme en accord avec les objectifs (32 secondes) comme illustré sur la figure 3 (photographie avec facteur de grossissement de 5.5).

- 5 Exemple 2b : Une forme de même composition mais présentant un taux d'expansion non contrôlé ainsi qu'une structure expansée microporeuse très hétérogène est obtenue en soumettant le même mélange à des conditions de pression de 30.10² Pa (30 mbar) et une puissance absorbée de 4W. Cette forme bien qu'en accord avec l'objectif de délitement (30 secondes environ) n'est pas en
10 accord avec les objectifs de forme vu l'irrégularité de la surface et du réseau interne obtenus.

Exemple n° 3

- Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 588 mg de
15 maltodextrine (DE 19), 10 mg d'arôme menthe et 100 mg de phloroglucinol est obtenue en soumettant un mélange de viscosité voisine de 3000 mPa.s aux conditions préalablement décrites (1b).

- La forme expansée microporeuse isotrope présente un taux d'expansion contrôlé (volume final de 2.75 cm³) une densité voisine de 0.21 et se délite en
20 environ 30 secondes dans 100 ml d'eau et de l'ordre d'une dizaine de seconde en bouche.

Exemple n° 4

- Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 572 mg de
25 maltodextrine (DE 19), 10 mg d'arôme menthe, 10 mg de xylitol et 100 mg de phloroglucinol est obtenu en soumettant un mélange de viscosité voisine de 3100 mPa.s aux conditions préalablement décrites (1b).

- La forme expansée microporeuse isotrope obtenue en accord avec les objectifs présente un taux d'expansion (volume final de 2.95 cm³) une densité
30 voisine de 0.22 et se délite en environ 32 secondes dans 100 ml d'eau et quasiment instantanément dans la bouche.

Exemple n° 5

Une forme expansée microporeuse isotrope contenant 455 mg de maltodextrine (DE 19), 102 mg de PVP type Kollidon 12PF, 20 mg d'arôme menthe naturel, 20 mg de xylitol et 100 mg de phloroglucinol est obtenue en soumettant un mélange de viscosité voisine de 3000 mPa.s aux conditions préalablement décrites (1b).

La forme obtenue en accord avec les objectifs présente un taux d'expansion (volume final de 2.75 cm³ une densité voisine de 0.2, se délite en environ 30s dans 100 ml d'eau et instantanément au contact de la muqueuse buccale.

Exemples 6

Exemple 6a : Une forme expansée microporeuse isotrope de composition suivante 515 mg de Maltodextrine (DE 19) et 85 mg de milnacipran est obtenue après avoir soumis au procédé un mélange de viscosité voisine de 2800 mPa.s dans les conditions décrites à l'exemple 1b.

Cette forme expansée microporeuse isotrope présente une densité voisine de 0.25 et se délite 30 secondes dans 100 ml d'eau et instantanément au contact de la muqueuse buccale.

Exemple 6b : Un mélange de même composition soumis aux mêmes conditions de puissance énergétique mais à des niveaux de pression inférieurs de l'ordre de 40.10² Pa (40 mbar) présente une structure poreuse expansée de forme et de taille non contrôlées comme illustrée sur la photographie de la figure 4 avec un grossissement de 4 non compatible avec une utilisation dans le domaine pharmaceutique.

Exemples 7

Exemple 7a : Une forme pharmaceutique expansée microporeuse isotrope de composition 515 mg de maltodextrine (DE 19), 85 mg de piroxicam est obtenue, après avoir introduit dans un blister polypropylène un mélange de viscosité voisine de 3500 mPa.s. Ce mélange est soumis dans le four micro-ondes sous vide aux conditions suivantes : 3.3 W absorbée par échantillon et un niveau de vide de 70.10² Pa (70 mbar) pendant 10 minutes.

Dans ces conditions expérimentales (7a), les échantillons présentent une structure conforme à l'objectif avec un taux d'expansion voisin de 3.5 et un délitement de 35 secondes dans 100 ml d'eau et instantanément au contact de la muqueuse buccale.

- 5 Exemple 7b : Dans des conditions expérimentales différentes à savoir de 8W absorbée par échantillon et un niveau de vide de 30.10^2 Pa (30 mbar) pendant 7 minutes, la forme obtenue de même composition bien que conforme aux objectifs en terme de délitement ne convient pas en terme de forme.

10 Exemple n° 8

- Une forme pharmaceutique expansée microporeuse isotrope de composition 515 mg de maltodextrine (DE 19), 85 mg de dompéridone en accord avec les objectifs selon l'invention est obtenue, après avoir introduit dans un blister polypropylène un mélange de viscosité voisine de 3500 mPa.s. Ce mélange est
15 soumis dans le four micro-ondes sous vide aux conditions suivantes : 3W absorbée par échantillon et un niveau de vide de 65.10^2 Pa (65 mbar) pendant 10 min.

Exemple n° 9

- Une forme pharmaceutique expansée microporeuse isotrope de composition
20 100 mg de maltodextrine (DE 19), 650 mg de mannitol et 50 mg de piroxicam est obtenus après avoir soumis au procédé de séchage (entre 90.10^2 et 500.10^2 Pa (90 et 500 mbar) pendant 0.5 h) une composition pâteuse de viscosité 2000 mPa.s. Dans ces conditions opératoires judicieusement choisies, la forme obtenue présente des caractéristiques morphologiques de délitement et en accord avec les objectifs.

25

Exemple n° 10

- Dans des conditions expérimentales décrites à l'exemple 1b, il a été possible d'obtenir des formes pharmaceutiques expansées microporeuses isotropes à délitement instantané de composition 100 mg de phloroglucinol, 40 mg de
30 caséinate de sodium, 20 mg de xylitol et 400 mg de mannitol.

Exemple n° 11

De façon similaire, des formes pharmaceutiques de la composition suivante à savoir 100 mg de phloroglucinol, 50 mg de chitosan et 400 mg de maltodextrine de DE voisin de 19 ont pu être obtenues. Ces formes présentent des caractéristiques morphologiques et de délitement en accord avec les objectifs.

Exemple n° 12

Des mélanges à base uniquement de maltodextrine ou de sirop de glucose de degré Dextrose équivalent différents (6,14,21,34) aromatisés soit à l'aide d'arôme orange, menthe ou d'extrait de café et contenant initialement 30 à 40 % d'eau, ont permis après avoir été soumis aux micro-ondes sous vide ($90 \cdot 10^2$ à $500 \cdot 10^2$ Pa (90 à 500 mbar) pendant 0.5 h) l'obtention de formes poreuses expansées, instantanément soluble dans l'eau et accord avec l'objectif au plan de la forme. Ces compositions monodoses expansées microporeuses isotropes peuvent être facilement utilisables comme boissons rafraîchissantes.

Exemple 13

Des formes expansées microporeuses isotropes contenant 500 mg de lactose, 40 mg de Maltodextrine (DE 19) et 50 mg de piroxicam ont été obtenues en soumettant un mélange de teneur en eau initiale de l'ordre de 20 % (p/p) à une modulation des conditions expérimentales, en diminuant notamment la puissance micro-onde transmise à l'échantillon et en travaillant à des pressions comprises entre $100 \cdot 10^2$ et $500 \cdot 10^2$ (100 et 500 mbar) pendant 0,5 heure.

Ces formes présentent après exposition au traitement de l'invention une teneur en eau inférieur à 1% de la masse totale.

Ces formes expansées microporeuses isotropes présentent un temps de délitement en accord avec l'objectif.

Exemple 14

Des formes expansées microporeuses isotropes contenant 500 mg de lactose, 30 mg de carboxyméthylcellulose sodique (basse viscosité) et 10 mg de piroxicam ont été obtenus en soumettant aux conditions expérimentales 13 un mélange de teneur en eau initiale de l'ordre de 30 % (p/p).

Ces formes présentent après exposition au traitement de l'invention une teneur en eau inférieur à 1% de la masse totale.

Ces formes expansées microporeuses isotropes présentent un temps de délitement en accord avec l'objectif.

5

Exemple 15

Des formes expansées microporeuses isotropes contenant 500 mg de lactose, 10 mg de gomme xanthane + 60 mg de maltodextrine de DE 34 et 10 mg de piroxicam ont été obtenues en soumettant aux conditions expérimentales 13 un
10 mélange de teneur en eau initiale de l'ordre de 30 % (p/p).

Ces formes présentent après exposition au traitement de l'invention une teneur en eau inférieur à 1% de la masse totale.

Ces formes microporeuses présentent un temps de délitement en accord avec l'objectif.

15

Exemple 16

Un lot de 500 formes expansées microporeuses contenant 450 mg de mannitol, 67 mg de maltodextrine de DE 19, 7 mg d'arôme menthe et 21 mg de piroxicam a été obtenu en 30 min sur un outil micro-ondes sous vide industriel dans
20 des conditions similaires aux conditions opératoires préalablement décrites dans l'exemple 13.

Les formes obtenues présentant des caractéristiques morphologiques et de délitement en accord avec nos objectifs se sont en outre avérées stables après avoir été soumises à une étude de stabilité accélérée à 40°C/75 % d'Humidité Relative
25 pendant 6 mois.

Exemple 17

Un lot de 500 formes expansées microporeuses contenant 450 mg de mannitol, 67 mg de maltodextrine de DE 19, 7 mg d'arôme menthe et 21 mg de dompéridone a été obtenu en 30 minutes sur un outil micro-ondes sous vide industriel dans des conditions similaires aux conditions opératoires préalablement
30 décrites dans l'exemple 13.

Les formes obtenues présentant des caractéristiques morphologiques et de délitement en accord avec nos objectifs se sont en outre avérées stables après avoir été soumises à une étude de stabilité accélérée à 40°C/75 % d'Humidité Relative pendant 6 mois.

REVENDICATIONS

1. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, comprenant 1 % à 50 % en poids d'un ou plusieurs principe(s) actif(s), 50 % à 99 % en poids d'un support comprenant un ou plusieurs polymères, éventuellement un ou plusieurs diluant(s) et éventuellement un ou plusieurs additif(s), notamment arôme ou colorant, ladite composition étant caractérisée en ce qu'elle présente une structure expansée microporeuse isotrope à dissolution rapide, les polymères étant choisis dans le groupe constitué par les polymères d'origine végétale, éventuellement en combinaison avec les polymères d'origine animale ou les polymères de synthèse, et ledit support étant tel que le ou les polymère(s) liants sont présents dans la composition dans une proportion supérieure ou égale à 1% (p/p) et plus particulièrement comprise entre 6 % et 98 % (p/p) et en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue par le procédé comprenant les étapes de :
- homogénéisation d'une formulation pâteuse comprenant le ou les principes actifs, le ou les polymères, éventuellement le ou les additifs et le ou les diluants,
 - injection dans un élément de moulage,
 - séchage et moulage simultanés par un procédé type micro-ondes ou hautes fréquences avec un niveau de vide compris entre 30 et 700.10² Pa.
2. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale est choisi parmi les polysaccharides obtenus par hydrolyse chimique ou enzymatique de l'amidon modifié chimiquement, les polymères de type cellulosique chimiquement modifiés ou les polymères de type gomme ou leurs mélanges.
3. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 2, caractérisée en ce que le polysaccharide est choisi parmi les maltodextrines ou sirops de glucose, les glycolates sodique d'amidon ou leurs mélanges.
4. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 3, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale est choisi parmi les maltodextrines ou sirops de glucose de degrés dextrose équivalent (DE) compris entre 3 et 50 et préférentiellement entre 6 et 34 ou leurs mélanges.

5. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 2, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale de type cellulosique est choisi parmi la carboxyméthylcellulose sodique basse ou moyenne viscosité, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose ou leurs mélanges.

6. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide la revendication 2, caractérisée en ce que le polymère d'origine végétale est de type gomme guar, arabique, xanthane, pectine et alginates ou leurs mélanges.

7. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère de synthèse est la polyvinylpyrrolidone.

8. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon la revendication 1, caractérisée en ce que le polymère d'origine animale est choisi parmi les caséinates sodiques, le chitosan et leurs dérivés d'hydrolyse solubles à l'eau, la gélatine, le collagène, l'acide chondroïtique sulfate et leurs hydrolysats ou leurs mélanges.

9. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ledit ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un pourcentage au moins égal à 1% (p/p) et plus particulièrement entre 6 % et 98% (p/p), et compatible avec une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s.

10. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit ou lesdits polymères sont présents dans la formulation à un pourcentage au moins égal à 1 % (p/p) et plus particulièrement entre 6 et 98 % (p/p), et compatible avec une viscosité comprise entre 100 et 50 000 mPa.s.

11. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le diluant optionnel est choisi

parmi le mannitol, le saccharose, le lactose, le fructose, le sorbitol, le xylitol, le maltitol et le phosphate dicalcique dihydraté.

12. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des
5 revendications précédentes, caractérisée en ce que la densité est inférieure à 0.9 g/cm³.

13. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon la
10 revendication 12, caractérisée en ce que la densité est comprise entre 0.2 et 0.7 g/cm³.

14. Composition à un usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon d'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle présente un temps de délitement inférieur à 1
15 minute préférentiellement 30 secondes dans les conditions d'utilisation au contact direct d'une muqueuse notamment de la muqueuse buccale ou dans un volume adapté d'eau.

15. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le ou les principes actifs dans la
20 matrice microporeuse expansée isotrope sont à l'état dissous ou dispersés ou sous formes pelliculées.

16. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 15, caractérisée en ce que le ou les principes actifs sont choisis, à
25 titre non limitatif, parmi les analgésiques, les anti-migraineux, les analgésiques antipyrétiques et/ou anti-inflammatoires, les anesthésiques locaux, les anti-angineux, les antispasmodiques anti-cholinergiques, les anti-sécrétoires, les myorelaxants, les antinauséeux, les vasodilatateurs centraux et périphériques.

17. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique
30 ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon la revendication 16, caractérisée en ce que le principe actif est choisi dans le groupe constitué par le Milnacipran, le piroxicam, le phloroglucinol, la dompéridone.

18. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le conditionnement final servant d'élément de moulage est de type polypropylène.

5 19. Composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope, à dissolution rapide selon l'une des revendications 1 à 17, caractérisée en ce que le conditionnement final est de type polytétrafluoroéthylène (ex : Téflon®).

10 20. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique, à dissolution rapide selon l'une des revendications 1 à 19, caractérisé en ce que l'on homogénéise une formulation pâteuse comprenant un ou plusieurs principes actifs, un ou plusieurs polymères, éventuellement un ou plusieurs additifs et un ou plusieurs diluants, on l'injecte dans
15 un élément de moulage, puis en ce que l'on sèche et moule simultanément par un procédé de type micro-ondes ou hautes fréquences avec un niveau de vide compris entre 30 et $700 \cdot 10^2$ Pa et préférentiellement compris entre 60 et $500 \cdot 10^2$ Pa (30 et 700 mbar et préférentiellement compris entre 60 et 500 mbar) pour donner naissance à une structure expansée microporeuse isotrope de forme régulière, notamment de masse volumique inférieure à $0,9 \text{ g/cm}^3$.

20 21. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon la revendication 20, caractérisé en ce que la formulation pâteuse obtenue par homogénéisation présente une viscosité comprise entre 100 mPa.s et 100 000 mPa.s, préférentiellement entre 100 et 50 000 mPa.s, puis
25 injection ou extrusion de cette masse dans le conditionnement final.

22. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 ou 21, caractérisé en ce que les températures pendant la phase de séchage et mise en forme sont comprises entre
30 25 °C et 80 °C évitant de ce fait la dégradation des principes actifs thermolabiles.

23. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 à 22, caractérisé en ce que la

durée des opérations de séchage et mise en forme sont simultanées et sont inférieures à 1 heure préférentiellement 30 minutes.

24. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 à 23, caractérisé en ce que
5 l'élément dans lequel s'effectue le séchage-moulage simultané est le conditionnement final.

25. Procédé de préparation d'une composition à usage pharmaceutique, vétérinaire, alimentaire, diététique ou cosmétique microporeuse expansée isotrope,
10 à dissolution rapide selon l'une des revendications 20 à 24, caractérisé en ce que le procédé d'obtention est effectué en continu.

1/2

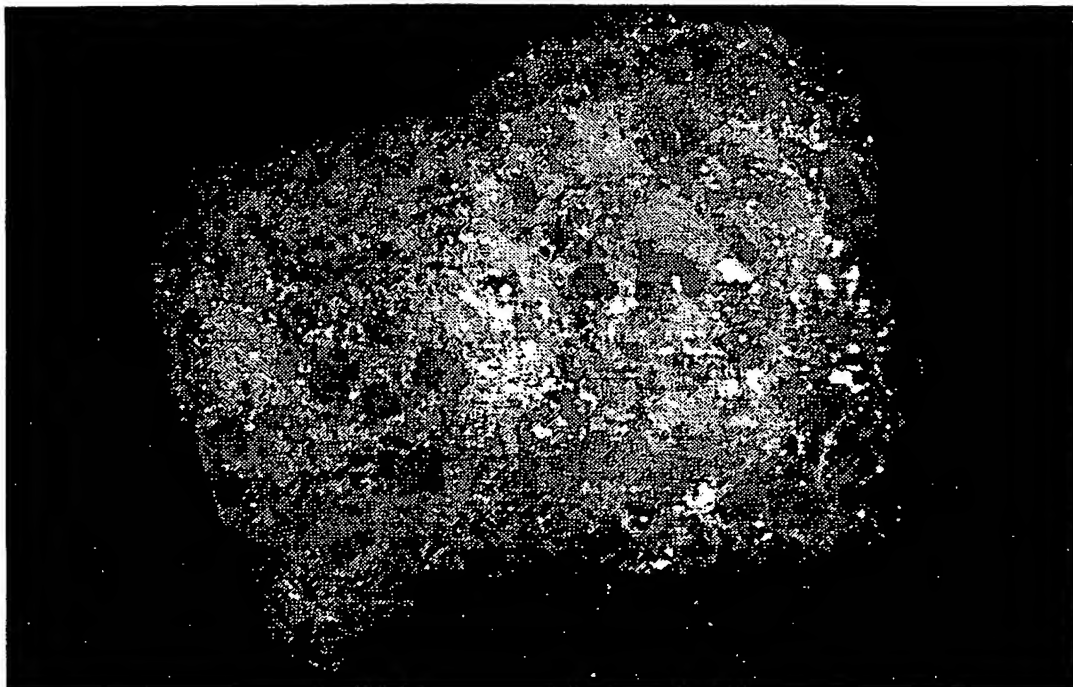


FIG. 1

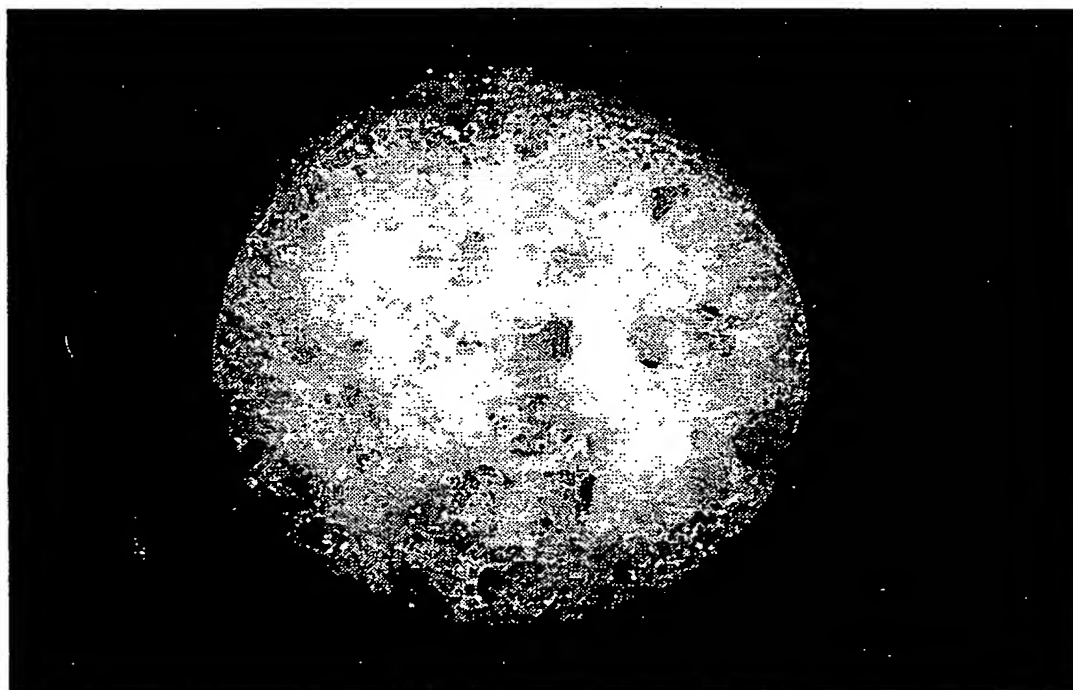


FIG. 2

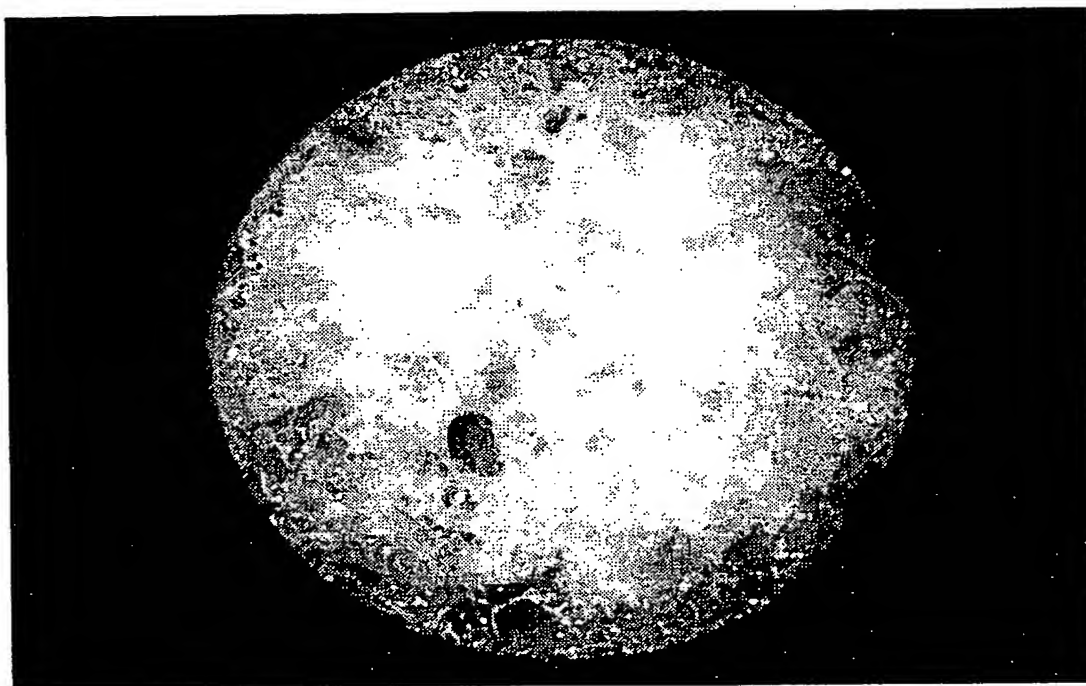


FIG. 3

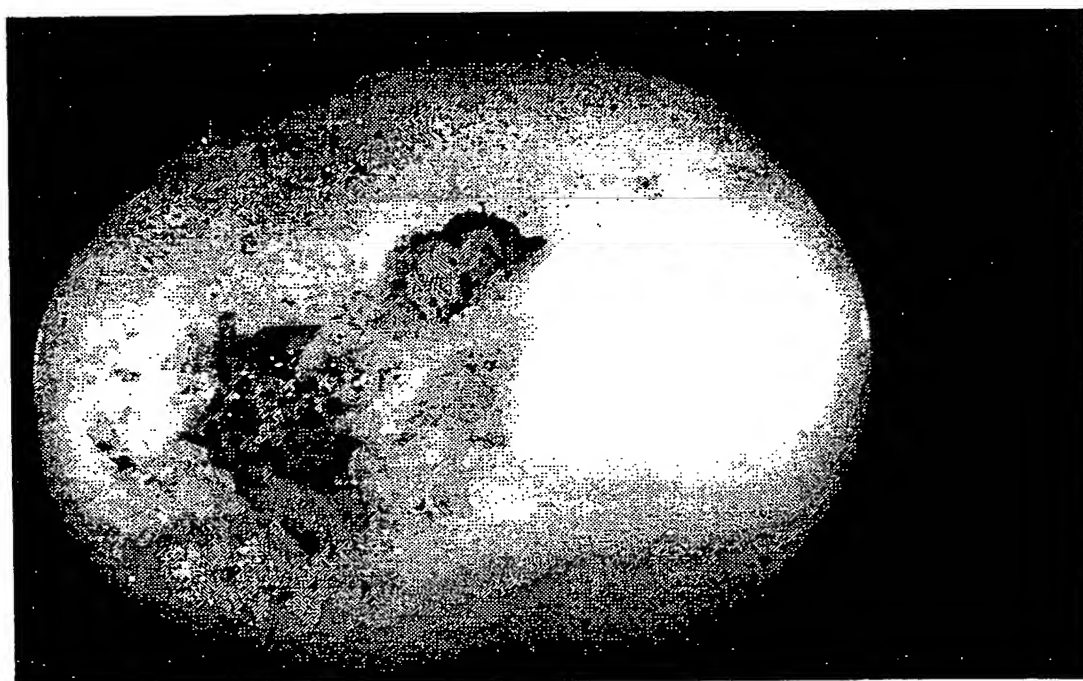


FIG. 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 00/00803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|----------------------------|
| X | WO 91 09591 A (MEDIVENTURES INC) 11 July 1991 (1991-07-11) page 12, line 19 -page 13, line 10 page 21; example 6 page 29; example 14 page 38; example 23 page 40; example 25 --- | 1-16, 18-20 |
| X | GB 652 901 A (ALLEN AND HANBURYS LTD) 2 May 1951 (1951-05-02) page 2, line 11 - line 55 --- | 1,8-10, 13-20, 22-25 |
| X | EP 0 549 420 A (ARDEVAL LAB) 30 June 1993 (1993-06-30) page 6 -page 7; example 3 --- | 1-4,6, 8-19 |
| | --- -/-- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 July 2000 (26.07.00)

Date of mailing of the international search report

31 July 2000 (31.07.00)

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651-epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Boulois, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT/FR 00/00803

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| A | EP 0 147 335 A (LHD LAB HYGIENE DIETETIQUE) 3 July 1985 (1985-07-03) page 4, line 9 - line 20 ---- | 1,20 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 198141 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A85, AN 1981-74678D XP002126187 & JP 56 108523 A (NEW NIPPON ELECTRIC CO LTD), 28 August 1981 (1981-08-28) abstract ----- | 1-19 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00803

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9109591 A | 11-07-1991 | US 5215756 A | 01-06-1993 |
| | | AT 177006 T | 15-03-1999 |
| | | AU 646428 B | 24-02-1994 |
| | | AU 7171191 A | 24-07-1991 |
| | | CA 2046310 A | 23-06-1991 |
| | | DE 69032976 D | 08-04-1999 |
| | | DE 69032976 T | 12-08-1999 |
| | | EP 0460185 A | 11-12-1991 |
| | | ES 2131049 T | 16-07-1999 |
| | | GR 3029555 T | 30-06-1999 |
| | | JP 4503959 T | 16-07-1992 |
| | | KR 173989 B | 01-02-1999 |
| | | SG 49249 A | 18-05-1998 |
| | | US 5558880 A | 24-09-1996 |
| | | US 5648093 A | 15-07-1997 |
| | | US 5330763 A | 19-07-1994 |
| | | US 5120549 A | 09-06-1992 |
| | | US 5330764 A | 19-07-1994 |
| GB 652901 A | | NONE | |
| EP 0549420 A | 30-06-1993 | FR 2685205 A | 25-06-1993 |
| | | US 5527783 A | 18-06-1996 |
| EP 0147335 A | 03-07-1985 | FR 2557459 A | 05-07-1985 |
| | | AT 33553 T | 15-05-1988 |
| | | AU 574024 B | 23-06-1988 |
| | | AU 3720984 A | 11-07-1985 |
| | | CA 1238856 A | 05-07-1988 |
| | | CS 247190 B | 18-12-1986 |
| | | DD 235829 A | 21-05-1986 |
| | | DE 3470459 D | 26-05-1988 |
| | | DK 616084 A | 03-07-1985 |
| | | ES 539187 D | 01-04-1986 |
| | | ES 8605682 A | 16-09-1986 |
| | | FI 845088 A,B, | 03-07-1985 |
| | | GR 82607 A | 11-02-1985 |
| | | HU 37567 A,B | 23-01-1986 |
| | | IL 73957 A | 29-02-1988 |
| | | JP 60185729 A | 21-09-1985 |
| | | NO 845273 A,B, | 03-07-1985 |
| | | OA 8018 A | 31-01-1987 |
| | | PH 22167 A | 28-06-1988 |
| | | PT 79786 A,B | 01-02-1985 |
| | | US 4629624 A | 16-12-1986 |
| | | YU 223884 A | 31-10-1987 |
| | | ZA 8500007 A | 28-08-1985 |
| JP 56108523 A | 28-08-1981 | NONE | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar Internationale No

PCT/FR 00/00803

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|--|-------------------------------|
| X | WO 91 09591 A (MEDIVENTURES INC) 11 juillet 1991 (1991-07-11) page 12, ligne 19 -page 13, ligne 10 page 21; exemple 6 page 29; exemple 14 page 38; exemple 23 page 40; exemple 25 --- | 1-16, 18-20 |
| X | GB. 652 901 A (ALLEN AND HANBURYS LTD) 2 mai 1951 (1951-05-02) page 2, ligne 11 - ligne 55 --- | 1,8-10, 13-20, 22-25 |
| X | EP 0 549 420 A (ARDEVAL LAB) 30 juin 1993 (1993-06-30) page 6 -page 7; exemple 3 --- | 1-4,6, 8-19 |
| | -/- | |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 juillet 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

31. 07. 2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Boulois, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar Internationale No
PCT/FR 00/00803

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | EP 0 147 335 A (LHD LAB HYGIENE DIETETIQUE) 3 juillet 1985 (1985-07-03) page 4, ligne 9 - ligne 20 --- | 1,20 |
| A | DATABASE WPI Section Ch, Week 198141 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A85, AN 1981-74678D XP002126187 & JP 56 108523 A (NEW NIPPON ELECTRIC CO LTD), 28 août 1981 (1981-08-28) abrégé ----- | 1-19 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem : Internationale No

PCT/FR 00/00803

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|--|--|
| WO 9109591 A | 11-07-1991 | US 5215756 A AT 177006 T AU 646428 B AU 7171191 A CA 2046310 A DE 69032976 D DE 69032976 T EP 0460185 A ES 2131049 T GR 3029555 T JP 4503959 T KR 173989 B SG 49249 A US 5558880 A US 5648093 A US 5330763 A US 5120549 A US 5330764 A | 01-06-1993 15-03-1999 24-02-1994 24-07-1991 23-06-1991 08-04-1999 12-08-1999 11-12-1991 16-07-1999 30-06-1999 16-07-1992 01-02-1999 18-05-1998 24-09-1996 15-07-1997 19-07-1994 09-06-1992 19-07-1994 |
| GB 652901 A | | AUCUN | |
| EP 0549420 A | 30-06-1993 | FR 2685205 A US 5527783 A | 25-06-1993 18-06-1996 |
| EP 0147335 A | 03-07-1985 | FR 2557459 A AT 33553 T AU 574024 B AU 3720984 A CA 1238856 A CS 247190 B DD 235829 A DE 3470459 D DK 616084 A ES 539187 D ES 8605682 A FI 845088 A,B, GR 82607 A HU 37567 A,B IL 73957 A JP 60185729 A NO 845273 A,B, OA 8018 A PH 22167 A PT 79786 A,B US 4629624 A YU 223884 A ZA 8500007 A | 05-07-1985 15-05-1988 23-06-1988 11-07-1985 05-07-1988 18-12-1986 21-05-1986 26-05-1988 03-07-1985 01-04-1986 16-09-1986 03-07-1985 11-02-1985 23-01-1986 29-02-1988 21-09-1985 03-07-1985 31-01-1987 28-06-1988 01-02-1985 16-12-1986 31-10-1987 28-08-1985 |
| JP 56108523 A | 28-08-1981 | AUCUN | |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.